

Received: 2006.01.17
Accepted: 2006.03.23
Published: 2006.03.30

Immunologiczne aspekty urazu*

Immunological aspects of trauma

Andrzej Gryglewski¹, Paweł Majcher², Marian Szczepanik²

¹ Katedra Anatomii CM UJ w Krakowie

² Zakład Biologii Rozwoju Człowieka CM UJ w Krakowie

Streszczenie

W wyniku urazu dochodzi do przerywania barier ochronnych organizmu i związanej z tym destrukcji tkanek i komórek gospodarza. W odpowiedzi na uraz organizm reaguje zmianami, których celem jest przywrócenie homeostazy, pobudzenie odbudowy zniszczonych tkanek i zapobieżenie infekcji.

Stopień nasilenia odpowiedzi na uraz jest uzależniony od ogólnego stanu ustroju oraz od siły i charakteru przebytego urazu. W wyniku niewielkich obrażeń reakcja obronna ustroju ma charakter lokalny, z kolei urazy ciężkie prowadzą do odpowiedzi organizmu o charakterze uogólnionym. W każdym jednak przypadku reakcja organizmu na uraz ma charakter kompleksowy i jest związana z pobudzeniem wielu życiowo ważnych systemów organizmu, takich jak układ immunologiczny, układ nerwowy oraz układ hormonalny.

Wpływ urazów, w tym urazów operacyjnych, na odpowiedź immunologiczną był przedmiotem licznych prac badawczych od wielu lat. Wielu autorów wykazało zaburzenia zarówno odpowiedzi nieswoistej, jak i odpowiedzi nabytej, będącymi konsekwencjami oparzeń, obrażeń mechanicznych czy wreszcie zabiegu chirurgicznego. Powszechnie uważa się, że następstwem obrażeń ciężkich, w tym także rozległych operacji chirurgicznych, jest trwający od kilku do kilkunastu dni po urazie stan immunosupresji, który charakteryzuje się m.in. osłabieniem odpowiedzi typu komórkowego. Wyniki badań klinicznych i eksperymentalnych ostatnich lat pozwalają na stwierdzenie, że jedną z głównych przyczyn obserwowanego w następstwie urazu zahamowania odpowiedzi komórkowej wydaje się przesunięcie równowagi TH1/TH2 w kierunku komórek i cytokin typu TH2.

Na zakres i charakter odpowiedzi ustroju na uraz wpływają nie tylko zmiany funkcjonalne komórek układu odpornościowego, ale także ich właściwa dystrybucja w obrębie tkanek i narządów organizmu.

Słowa kluczowe: uraz • zabieg operacyjny • odporność

Summary

Injury breaks anatomical barriers of the body and leads to cell and tissue destruction. In response to trauma, repair and defense mechanisms, involved in tissue repair, wound healing, and prevention of infection, are induced. The magnitude of the trauma-induced response depends on the patient's overall condition and the severity of the injury. Minor injury usually elicits a local reaction, while severe trauma is associated with a systemic host response. In any case, the character of the response is very complex and involves the activation of crucial systems: (immunological, neural, and endocrine). The influence of different types of injury on immune response has

* Praca powstała dzięki wsparciu finansowemu Komitetu Badań Naukowych w ramach grantów: 3 PO 5B 091 25, 2 PO 5A 157 28, 2PO 5A 208 29 oraz Badań Statutowych CMUJ.

been of interest to scientists for many years. Several studies have shown disturbances in innate and adaptive immune response as a consequence of burns, accident trauma, and surgical operation. It is generally accepted that major surgery often leads to severe immunosuppression, usually lasting for several days after injury and characterized by impaired cell-mediated immune response. Both clinical and experimental studies have demonstrated that one of the main causes of surgery-induced suppression of cellular immunity might be a shift in the T helper 1 TH1/TH2 pattern and type-1/type-2 cytokine secretion towards a TH2 response. The type and extent of the body's immune response to injury depends not only on functional changes of immune cells. An appropriate distribution of immune cells among different tissues and organs of the body is also required for proper function of the immune system.

Key words: injury • surgical trauma • immunity

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/9008.pdf

Word count: 3858

Tables: –

Figures: –

References: 131

Adres autora: dr hab. n. med. Marian Szczepanik, Zakład Biologii Rozwoju Człowieka CM UJ, ul. Kopernika 7, 31-034 Kraków;
e-mail: mmszczep@cyf-kr.edu.pl

Wszelkiego rodzaju urazy, takie jak np. oparzenia czy urazy mechaniczne, mogą zaburzać odpowiedź immunologiczną. Planowany zabieg operacyjny stanowi jedynie odmianę urazu. Charakteryzuje się tym, że traumatyzacja tkanek jest możliwie niewielka, a chory przebywa w warunkach dla niego optymalnych. Jednocześnie kontaminacja bakteryjna rany operacyjnej jest ograniczona do minimum. Sam zabieg jest wykonywany w warunkach sterylnych, z użyciem technik aseptycznych i antyseptycznych, a całość postępowania koncentruje się na zminimalizowaniu stopnia urazu i wyeliminowaniu pooperacyjnego zmniejszenia odporności. Liczne badania kliniczne wskazują jednak na zaburzenia mechanizmów obronnych towarzyszące zabiegowi chirurgicznemu, które mogą prowadzić do zwiększonej wrażliwości pacjentów na infekcje, a w szczególnych przypadkach do rozwoju wstrząsu septycznego i/lub zespołu niewydolności wielonarządowej (multiorgan dysfunction syndrome – MODS) [12,103]. Zaburzenia te są związane z jednej strony z rozwojem zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej (systemic inflammatory response syndrome – SIRS), z drugiej zaś z pojawieniem się symptomów kompensacyjnego zespołu odpowiedzi przeciwzapalnej (compensatory anti-inflammatory response syndrome – CARS) [43,86].

1.1. CHARAKTERYSTYKA URazu

W wyniku urazu dochodzi do przerwania barier ochronnych organizmu i związanej z tym destrukcji tkanek i komórek gospodarza. Następstwem tych zjawisk jest oligowolemia (hipowolemia) oraz pojawienie się dużej ilości własnych antygenów cytoplazmatycznych, a także licznych antygenów obcych w organizmie. W odpowiedzi na uraz organizm reaguje mechanizmami o charakterze obronno-adaptacyjnym. Celem tych reakcji jest odseparowanie i ograniczenie miejsca urazu, przywrócenie objętości krwi krążącej, zapobieżenie infekcji, pobudzenie odbudowy zniszczonych tkanek i usunięcie tkanek martwiczych

[71]. Obserwowane zmiany mają charakter kompleksowy i obejmują procesy zachodzące z udziałem układu odpornościowego, neurohormonalnego, a także dotyczą przemian wodno-elektrolitowych oraz metabolicznych (procesy kataboliczno-anaboliczne). Stopień nasilenia odpowiedzi organizmu jest uzależniony przede wszystkim od ogólnego stanu ustroju oraz charakteru i siły przebytego urazu [2,20,42,106]. W urazach o niewielkim stopniu nasilenia, reakcja obronna ustroju jest ograniczona do miejsca uszkodzenia i jej przebieg ma charakter lokalny. Natomiast rozległe urazy mechaniczne, poparzenia, ciężkie urazy powstające w czasie zabiegu operacyjnego wywołują zazwyczaj odpowiedź organizmu o charakterze uogólnionym, określaną obecnie jako „zespół uogólnionej reakcji zapalnej” (SIRS) [6,18,25].

Jak już wspomniano, w wyniku urazu dochodzi do mobilizacji życiowo ważnych systemów obronnych organizmu, w tym układu odpornościowego oraz neurohormonalnego. W pierwszej fazie odpowiedzi na uraz szczególną rolę odgrywają mediatory zapalenia uwalniane przez śródbłonek uszkodzonych naczyń, komórki fagocytujące i limfocyty. Wśród wydzielanych w tym czasie substancji szczególne znaczenie mają cytokiny prozapalne (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , GM-CSF), aminy biogenne (histamina, serotonina), eikozanoidy (prostaglandyny, tromboksany, leukotrieny), a także inne mediatory zapalenia, m.in. takie jak tlenek azotu (NO), wolne rodniki tlenowe oraz białka ostrej fazy [12,27,28,35,50,65,66,83,110]. Uwolnione cytokiny stymulują i kontrolują przebieg reakcji zapalnej. Pod ich wpływem dochodzi do zwiększonej ekspresji cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna naczyń oraz na powierzchni leukocytów, co z kolei sprzyja napływowi komórek układu odpornościowego do ogniska zapalenia [1,44,92]. Pod kontrolą cytokin przebiegają także procesy krzepnięcia i fibrynolizy, dzięki którym następuje odseparowanie miejsca urazu i ograniczenie zakresu reakcji zapalnej [14,23,82].

Aktywacji układu odpornościowego towarzyszy pobudzenie odpowiedzi neurohormonalnej. W następstwie stymulacji autonomicznego układu nerwowego oraz osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA) dochodzi do wydzielania hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH), kortykotropiny (ACTH), kortyzolu i katecholamin, a także prolaktyny i hormonu wzrostu [14,22,28]. W krótkim czasie po wystąpieniu urazu, zmiana ulega metabolizm ustroju (katabolizm pourazowy) i dochodzi do przesunięć wodno-elektrolitowych [7,13]. Zakres i czas trwania zmian obserwowanych w obrębie obu układów jest różny i zależy od charakteru oraz stopnia nasilenia przebytego urazu [64]. Warto tutaj podkreślić, że reakcja neurohormonalna modyfikuje przebieg odpowiedzi zapalnej, wpływając zarówno stymulująco, jak i hamująco. Immunostymulująco oddziałuje wydzielany przez przysadkę hormon wzrostu i prolaktyna, a także czynnik hamujący migrację makrofagów MIF, który uwalniany jest również przez biorące udział w reakcji zapalnej limfocyty T [21,101,124]. Natomiast uwalniane przez nadnercza glikokortykosteroidy działają immunosupresyjnie przez zmniejszenie sekrecji cytokin prozapalnych (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-12) przy jednoczesnym zwiększeniu syntezy cytokin przeciwzapalnych, takich jak m.in. IL-4 oraz IL-10, a także przez ograniczenie migracji komórek do miejsca zapalenia, również poprzez indukcję apoptozy limfocytów [37,38,39,102,127]. Podobnie immunosupresyjnie działają uwalniane w następstwie stresu katecholaminy, w wyniku czego w krótkim czasie od wystąpienia urazu rozwijającej się reakcji zapalnej towarzyszą symptomy osłabienia odporności [14,122].

Ogół zmian mających charakter immunosupresyjny, które są obserwowane podczas rozwoju i na skutek zapalenia, określane są obecnie jako „kompensacyjny zespół odpowiedzi przeciwzapalnej” (CARS) [16,75]. Istotą CARS jest kontrola stopnia nasilenia reakcji zapalnych i przywrócenie stanu homeostazy organizmu. Powrót chorego do zdrowia po przebytych urazach zależy od właściwego bilansu pomiędzy odpowiedzią pro- (SIRS) i przeciwzapalną (CARS) [16]. Zarówno krytycznie nadmierna, nieskompensowana odpowiedź zapalna organizmu, jak i brak kontroli stopnia nasilenia odpowiedzi przeciwzapalnej (CARS), mogą w konsekwencji prowadzić do wystąpienia zespołu niewydolności wielonarządowej (MODS), a w niektórych przypadkach nawet do śmierci chorego [12,17].

Pierwsze symptomy rozwoju reakcji przeciwzapalnej są widoczne wkrótce po wystąpieniu urazu i wiążą się z uwolnieniem cytokin przeciwzapalnych (IL-4 oraz TGF- β) [83]. Uwolnienie tych mediatorów jest stymulowane przez cytokiny zapalne oraz wydzielane w odpowiedzi na uraz hormony stresowe, z których najistotniejszą rolę wydają się odgrywać kortyzol i katecholaminy. Uwolnione cytokiny przeciwzapalne hamują odpowiedź zapalną poprzez supresję wytwarzania mediatorów zapalenia [33]. Mimo że działanie supresyjne cytokin nie jest jedynym mechanizmem supresji reakcji zapalnej, to warto jednak podkreślić, iż to, jakie cytokiny dominują w odpowiedzi – prozapalne czy przeciwzapalne – ma istotne znaczenie dla dalszego przebiegu i charakteru odpowiedzi immunologicznej [34,125].

Stan immunosupresji pourazowej dotyczy wielu aspektów odpowiedzi immunologicznej, zarówno nieswoistej jak

i swoistej. Zmiany w funkcjonowaniu układu immunologicznego mają zwykle charakter przejściowy i są widoczne w ciągu kilkunastu dni od wystąpienia urazu, a największe ich nasilenie przypada na pierwsze 3–7 dni po urazie. Większość parametrów odpowiedzi immunologicznej powraca do wartości wyjściowych w ciągu dwóch tygodni od chwili urazu [81,108].

1.2. WPŁYW URAZU NA ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA

Od wielu lat wpływ różnego rodzaju urazów, w tym urazów operacyjnych, na odpowiedź immunologiczną był przedmiotem licznych prac badawczych. I tak, wielu autorów wykazało zaburzenia odpowiedzi nieswoistej na skutek przebytych urazów. Wyniki badań klinicznych pacjentów po przebytych urazach mechanicznych i oparzeniach wskazują na zaburzenia poziomu składników dopełniacza (wzrost składnika C3), które mogą być związane z rozwojem zespołu niewydolności wielonarządowej MODS [51,90,104]. Istnieje także wiele doniesień wskazujących na zaburzenia funkcji fagocytarnej komórek dendrytycznych oraz makrofagów w następstwie urazu [84]. W wyniku urazu obserwowano również osłabienie chemotaksji neutrofilów oraz zmniejszenie ich zdolności bakteriofagowej [49,52]. Zarówno badania kliniczne, jak i doświadczalne wskazują na zmniejszenie ekspresji antygenów układu zgodności tkankowej MHC klasy II oraz prezentacji antygenów przez komórki prezentujące antygen [APC] w wyniku przebytych urazów [10]. Wreszcie wielu autorów wskazuje na zahamowanie aktywności komórek NK zarówno w wyniku urazów eksperymentalnych, jak i zabiegów klinicznych [98].

Podobnie wpływ urazu na odpowiedź swoistą, komórkową i humoralną był tematem licznych badań klinicznych i eksperymentalnych. Warto w tym miejscu nadmienić, że choć wcześniejsze badania dostarczyły wielu cennych informacji, to często były to informacje wzajemnie sprzeczne i przez to trudne do interpretacji. Z jednej strony bowiem liczne badania wskazywały, że w następstwie urazu dochodzi do obniżenia odporności zarówno komórkowej, mediowanej przez limfocyty T, jak i humoralnej z udziałem limfocytów B. Z drugiej strony wielu autorów wskazywało na podwyższenie niektórych parametrów odporności (np. odpowiedzi humoralnej) lub brak wpływu urazu na badane parametry [3,4,53,58,87,88,95,126].

Niezwykle istotne dla lepszego zrozumienia mechanizmu zaburzeń odporności związanych z przebytych urazem wydaje się wykazanie heterogenności fenotypowej oraz funkcjonalnej limfocytów T. Obecnie wiadomo, że główną rolę w odpowiedzi komórkowej odgrywają limfocyty, które powszechnie nazywa się limfocytami T $\alpha\beta$. Komórki te rozpoznają antygen za pomocą receptora antygenowego TCR zbudowanego z łańcuchów α i β . Z kolei w oparciu o ekspresję koreceptorów CD4 oraz CD8 limfocyty T $\alpha\beta$ można podzielić na limfocyty T $\alpha\beta$ CD4⁺ oraz T $\alpha\beta$ CD8⁺. W obrębie limfocytów T $\alpha\beta$ CD4⁺, zwanych również komórkami T pomocniczymi (TH), wyróżnia się dwie populacje komórek: limfocyty pomocnicze typu pierwszego TH1 oraz limfocyty pomocnicze typu drugiego TH2. Obie populacje komórek TH różnią się w sposób istotny między sobą rodzajem uwalnianych cytokin oraz typem odpowiedzi immunologicznej, w której biorą udział. Limfocyty

TH1 wydzielają głównie IL-2, IFN- γ oraz TNF- β i odgrywają podstawową rolę w jednym z typów odpowiedzi komórkowej, której klasycznym przykładem jest reakcja nadwrażliwości typu późnego. Z kolei limfocyty TH2 uwalniają przede wszystkim IL-4 oraz IL-13 i są niezbędne do pełnej aktywacji limfocytów B w przebiegu odpowiedzi humoralnej.

Warto podkreślić, że istnieje wiele czynników decydujących o tym, czy w odpowiedzi będą dominować limfocyty TH1, czy też komórki TH2. Wiadomo między innymi, że poza rodzajem antygeny, jego dawką i sposobem podania, na przebieg odpowiedzi immunologicznej ma również wpływ środowisko cytokinowe w miejscu indukcji odpowiedzi mediowanej przez komórki T. I tak, IL-12 oraz IFN- γ sprzyjają rozwojowi odpowiedzi komórkowej mediowanej przez limfocyty TH1, podczas gdy IL-4 oraz IL-6 preferencyjnie stymulują rozwój odpowiedzi humoralnej z udziałem komórek TH2. Jednocześnie cytokiny uwalniane przez obie populacje komórek TH1 i TH2 oddziałują na siebie wzajemnie antagonistycznie, co stanowi jeden z mechanizmów regulacji odpowiedzi immunologicznej [46,91].

Zgodnie z przyjętym obecnie modelem opisującym wpływ urazu na odporność, pierwsza faza odpowiedzi organizmu, która ma charakter prozapalny i w przypadku urazów ciężkich może prowadzić do rozwoju reakcji SIRS, jest związana z rozwojem odpowiedzi typu TH1 (tj. z pobudzeniem odpowiedzi komórkowej) [30,70,72]. Z kolei rozwijająca się w okresie od kilku godzin do kilku dni po wystąpieniu urazu odpowiedź przeciwzapalna, która w przypadku ogólnoustrojowej reakcji na uraz określana jest obecnie jako kompensacyjny zespół odpowiedzi przeciwzapalnej (CARS), jest związana z zahamowaniem odpowiedzi komórkowej (TH1) oraz przesunięciem równowagi w kierunku odpowiedzi humoralnej (TH2), z jednoczesną sekrecją cytokin przeciwzapalnych [26,96].

Mechanizm zmiany profilu uwalnianych przez komórki TH cytokin pod wpływem urazu nie został do dziś w pełni wyjaśniony. Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach sugerują, że istotne znaczenie odgrywa tutaj stymulacja syntezy IL-10 oraz supresja wytwarzania IL-12 [73,85,121]. I tak, glikokortykosteroidy hamują odpowiedź komórkową zarówno przez bezpośredni wpływ na limfocyty T i komórki NK, który prowadzi do obniżenia ekspresji receptorów IL-12, jak również przez zahamowanie wydzielania IL-12 przez komórki prezentujące antygen [39]. Z kolei uwolnione w następstwie urazu katecholaminy hamują wydzielanie IL-12 i jednocześnie silnie pobudzają syntezę IL-10, co w konsekwencji hamuje powstanie, proliferację i aktywację limfocytów TH1 [41]. Podobnie działa uwalniana przez pobudzone komórki tuczne histamina, która oddziałując poprzez receptory H2, obecne na powierzchni monocytów, hamuje wydzielanie IL-12 i stymuluje wytwarzanie IL-10 [40]. Na zahamowanie wytwarzania IL-12 przez monocyty silnie wpływa również sama IL-10 oraz wydzielane przez monocyty prostaglandyny E2 (PGE2) [24,74,97,123]. Prostaglandyny E2 hamują ponadto ekspresję receptora IL-12 (IL-12R β 1 oraz IL-12R β 2) na aktywowanych limfocytach krwi obwodowej [129].

Istotne znaczenie w procesie pourazowego zahamowania odpowiedzi komórkowej odgrywają także limfocy-

ty T $\alpha\beta$ CD8⁺. Według klasycznego opisu komórek T $\alpha\beta$ CD8⁺ można wyróżnić dwie główne populacje komórek CD8⁺, tj. limfocyty T cytotoksyczne (Tc), zaangażowane w odpowiedzi komórkowej powstającej m.in. w zakażeniach wirusowych, oraz limfocyty T supresyjne (Ts), mające zdolność do negatywnej regulacji odpowiedzi immunologicznej. Warto również podkreślić, że komórki T $\alpha\beta$ CD8⁺, podobnie jak limfocyty T $\alpha\beta$ CD4⁺, są zdolne do uwalniania cytokin zarówno profilu TH1 (komórki Tc1), jak i TH2 (komórki Tc2) [47,105]. Wyniki badań klinicznych i laboratoryjnych ostatnich lat wskazują, że to właśnie limfocyty T $\alpha\beta$ CD8⁺, a nie T $\alpha\beta$ CD4⁺, są odpowiedzialne za rozwój odpowiedzi obserwowanej w następstwie urazu, w czasie której dochodzi do sekrecji cytokin przeciwzapalnych, przypominających swym składem wzór cytokinowy komórek TH2 [130,131].

W kontekście powyższych rozważań należy dodać, że tradycyjny podział limfocytów T na limfocyty T $\alpha\beta$ CD4⁺ oraz T $\alpha\beta$ CD8⁺, który jak uważano, pokrywał się z podziałem limfocytów odpowiednio na limfocyty pomocnicze (TH) oraz limfocyty T supresyjne i limfocyty T cytotoksyczne, ma dziś już mniejsze znaczenie praktyczne. Tradycyjny podział limfocytów T został w połowie lat 80. ub.w. uzupełniony o nową populację komórek T, które rozpoznają antygen z użyciem receptora TCR zbudowanego z łańcuchów γ oraz δ . Limfocyty T tej populacji określa się mianem komórek T $\gamma\delta$. Limfocyty T $\gamma\delta$, podobnie jak komórki T $\alpha\beta$ mają na swojej powierzchni cząsteczki CD3, ale w większości komórki te nie mają ani koreceptorów CD4, ani CD8. Obecność limfocytów T $\gamma\delta$ potwierdzono u wszystkich dotychczas badanych kręgowców.

1.3. LIMFOCYTY T $\gamma\delta$

Limfocyty T $\gamma\delta$ odróżnia od limfocytów T $\alpha\beta$ wiele cech morfologicznych i funkcjonalnych, a także inny przebieg rozwoju ontogenetycznego. Limfocyty T $\gamma\delta$ dojrzewają w grasicy nieco wcześniej niż limfocyty T $\alpha\beta$, przy czym część komórek tej populacji podlega różnicowaniu także poza grasicą, w błonach śluzowych przewodu pokarmowego. Proces dojrzewania limfocytów T $\gamma\delta$ w grasicy ma nietypowy przebieg, związany z podlegającą ścisłej kontroli mechanizmów regulacyjnych, zaprogramowaną reorganizacją określonych segmentów genu V γ [8,57,63,76,80]. W wyniku tego procesu dojrzałe limfocyty T $\gamma\delta$ opuszczają grasicę i zasiedlają tkanki obwodowe tzw. falami. Proces dojrzewania limfocytów T $\gamma\delta$ najdokładniej poznano u myszy. U tych zwierząt jako pierwsze dojrzewają limfocyty T, których receptory TCR wykorzystują segmenty V γ 3 oraz V δ 1. Wkrótce po nich powstają limfocyty T, których receptor TCR wykorzystuje segmenty V γ 4 i V δ 1. Obie populacje komórek mają receptory TCR, które ze względu na całkowity brak zmienności na złączach oraz użycie tych samych segmentów genów V, D, J cechuje brak różnorodności. Dojrzałe komórki T $\gamma\delta$ po opuszczeniu grasicy zasiedlają odrębne tkanki obwodowe: komórki V γ 3 docierają do skóry, a limfocyty V γ 4 wędrują do błon śluzowych żeńskich narządów płciowych [5]. Kolejne fale dojrzewających limfocytów T $\gamma\delta$ cechuje większe zróżnicowanie receptorów TCR, które wiąże się nie tylko z użyciem różnych genów V i J (dla łańcucha γ) oraz V, D i J (dla łańcucha δ), ale także z wykorzystaniem zmienności na złączach [5]. I tak, kolejna subpopulacja limfocytów T $\gamma\delta$ ma receptor

TCR, który wykorzystuje segmenty V γ 2 wraz z segmentami V δ 5, V δ 6 lub V δ 7. Komórki te są obecne we krwi i narządach limfatycznych dojrziałych myszy.

Na uwagę zasługuje wyjątkowa dystrybucja limfocytów T $\gamma\delta$ w organizmie. U ludzi oraz u większości badanych zwierząt limfocyty T $\gamma\delta$ stanowią niewielki odsetek (1–10%) limfocytów T krwi obwodowej oraz obwodowych narządów limfatycznych [61]. Szczególnie licznie komórki te są reprezentowane w tkance nabłonkowej jelita i w skórze niektórych gatunków zwierząt. Spośród śródnabłonkowych limfocytów jelita (IEL) myszy komórki T $\gamma\delta$ stanowią około 50% wszystkich limfocytów, natomiast u ludzi odsetek ten wynosi prawie 20% [107]. U myszy limfocyty T $\gamma\delta$ najliczniej reprezentowane są w skórze, gdzie występują jako dendrytyczne naskórkowe limfocyty T (DETC), mające na swojej powierzchni receptor TCR V γ 3/V δ 1 [5]. Tymczasem u ludzi komórki T $\gamma\delta$ są rozmieszczone bardziej równomiernie i stanowią zaledwie kilka procent limfocytów T śródnaskórkowych. Rozmieszczenie limfocytów T $\gamma\delta$ w strategicznie ważnych tkankach (tj. na granicy ze środowiskiem zewnętrznym) umożliwia im szybką reakcję na napotkane antygeny, zarówno obce jak i własne, pojawiające się np. w następstwie urazu fizycznego lub infekcji. Liczne badania na zwierzętach wykazały, że komórki DETC rozpoznają antygeny własne ustroju, prezentowane przez uszkodzone keratynocyty [59,68]. Tak aktywowane komórki T $\gamma\delta$ uwalniają m.in. czynnik wzrostu keratynocytów (KGF), stymulując w ten sposób proces odbudowy uszkodzonych tkanek i gojenie ran [69,128].

Większość limfocytów T $\gamma\delta$ rozpoznaje antygeny, które nie zostały poddane obróbce przez komórki APC i nie są w związku z tym prezentowane z udziałem antygenów układu zgodności tkankowej MHC klasy I lub II. Dzięki temu wachlarz antygenów rozpoznawanych przez komórki T $\gamma\delta$ jest bardzo szeroki i obejmuje m.in. peptydy, antygeny niebiałkowe (np. ufosforylowane metabolity bakteryjne, wielocukry, kwasy tłuszczowe), cząsteczki MICA i MICB, białka szoku cieplnego (HSP) [77,118,119]. Sposób rozpoznawania i rodzaj rozpoznawanych antygenów to jedne z głównych cech odróżniających limfocyty T $\gamma\delta$ od komórek T $\alpha\beta$.

Limfocyty T $\gamma\delta$ stanowią heterogenną populację komórek, zróżnicowaną nie tylko pod względem morfologicznym, ale także funkcjonalnym. Istnieją doniesienia świadczące o zaangażowaniu limfocytów T $\gamma\delta$ w regulację przebiegu procesu zapalnego [36,54,62,100]. Liczne badania wskazują na udział limfocytów T $\gamma\delta$ w odpowiedzi przeciwzakaźnej podczas różnego rodzaju infekcji wirusowych, bakteryjnych i pasożytniczych [60]. Znaczna część limfocytów T $\gamma\delta$ przejawia zdolność do cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, a także do niepodlegającej restrikcji MHC spontanicznej cytotoksyczności wobec komórek zmienionych nowotworowo [55,93]. Ponadto istnieje wiele doniesień na temat udziału komórek T $\gamma\delta$ w schorzeniach o podłożu autoimmunizacyjnym [94]. Limfocyty T $\gamma\delta$ poza swą aktywnością cytotoksyczną, a nawet pomocniczą w przypadku odpowiedzi na niektóre antygeny rozpoznawane przez komórki B, pełnią również bardzo istotną funkcję immunoregulacyjną. Warto zaznaczyć, że komórki T $\gamma\delta$ w zależności od tego, na jakim etapie odpowiedzi immunologicznej zostały aktywowane, mogą stymulować lub hamować odpowiedź immunologiczną [48,67,79]. Liczne

prace doświadczalne wskazują także na zdolność limfocytów T $\gamma\delta$ do uwalniania cytokin charakterystycznych zarówno dla odpowiedzi typu TH1 (IL-2, IFN- γ), jak i TH2 (IL-4, IL-10) [45,67]. Warto podkreślić, że biorąc udział w odpowiedzi immunologicznej limfocyty T $\gamma\delta$ są aktywowane zwykle wcześniej niż limfocyty T $\alpha\beta$ [45]. W związku z powyższym limfocyty T $\gamma\delta$ aktywowane we wczesnej fazie odpowiedzi immunologicznej mogą, przez możliwość kreowania odpowiedniego środowiska cytokinowego w miejscu rozpoznania antygeny przez komórki T $\alpha\beta$, wpływać w istotny sposób na dalszy przebieg odpowiedzi antygenowo swoistej.

Oprócz zdolności do wydzielania różnego rodzaju cytokin i czynników wzrostu aktywowane limfocyty T $\gamma\delta$ uwalniają także wiele chemokin. Zarówno pobudzone komórki DETC, jak i intraepitelialne limfocyty T $\gamma\delta$ jelita uwalniają limfotaktynę, która prawdopodobnie odgrywa ważną rolę w przyciąganiu komórek zapalnych do uszkodzonych tkanek [15].

Udział limfocytów T $\gamma\delta$ w regulacji odpowiedzi immunologicznej nie ogranicza się jedynie do przesunięcia równowagi z TH1 w kierunku TH2 lub odwrotnie, lecz związany jest również z aktywnością supresyjną oraz kontrastupresyjną komórek T $\gamma\delta$. Istnieje wiele prac mówiących o kontrastupresyjnym, tj. pozytywnym wpływie limfocytów T $\gamma\delta$ na odpowiedź immunologiczną. Wykazano m.in., iż dla powodzenia adoptywnego transferu zarówno odpowiedzi komórkowej, jak również odpowiedzi humoralnej, jest niezbędna obecność komórek T $\gamma\delta$. We wspomnianych badaniach wykazano, że limfocyty T $\gamma\delta$ mają zdolność do ochrony komórek T efektorowych przed działaniem limfocytów T supresyjnych zarówno w przypadku odpowiedzi komórkowej, jak i humoralnej [9,100,115,116]. Z kolei dalsze badania prowadzone w oparciu o zwierzęcy model stwardnienia rozsianego wykazały, że działanie kontrastupresyjne limfocytów T $\gamma\delta$ jest związane ze stymulacją komórek APC do sekrecji IL-12 [94].

Limfocyty T $\gamma\delta$ poza swym pozytywnym, kontrastupresyjnym wpływem na mechanizmy obronne organizmu mogą również działać hamująco na reakcje odpornościowe. I tak w badaniach doświadczalnych wykorzystujących model reakcji nadwrażliwości kontaktowej wykazano, że podanie dużej dawki antygeny defektywnym szczepom myszy TCR $\alpha^{-/-}$ powoduje indukcję komórek T $\gamma\delta$ o aktywności supresyjnej [111,112,113,114,117]. Istnieją również doniesienia o udziale komórek T $\gamma\delta$ supresyjnych w regulacji odpowiedzi immunologicznej w modelu doświadczalnym astmy, w reakcji odrzucania przeszczepu allogenicznego, jak również w hamowaniu reakcji zapalnej w ośrodkowym układzie nerwowym [99].

1.4. WĘDRÓWKI LIMFOCYTÓW T W USTROJU

Na zakres i charakter odpowiedzi immunologicznej ustroju na uraz wpływają nie tylko zmiany funkcjonalne komórek układu odpornościowego, ale także ich właściwa dystrybucja w obrębie tkanek i narządów organizmu.

Powszechnie wiadomo, że limfocyty stale wędrują między narządami chłonnymi a krwią. Istotną rolę w migracji limfocytów odgrywają cząsteczki adhezyjne i receptory chemokin,

znajdujące się na powierzchni limfocytów, oraz odpowiadające im molekuly na powierzchni komórek śródbłonka naczyń. Istnieją różnice zarówno w stopniu ekspresji, jak i rodzaju cząsteczek adhezyjnych występujących na komórkach T naiwnych oraz komórkach T efektorowych. I tak, na powierzchni limfocytów T naiwnych występuje głównie L-selektyna, dla której ligandami są adresyny CD34 oraz GlyCAM-1, obecne na wysokich komórkach śródbłonka wyścielającego postkapilarne naczynia żyłne (HEV) w węzłach chłonnych [109]. Tymczasem komórki T efektorowe charakteryzuje niewielka ekspresja L-selektyny, natomiast mają one na swojej powierzchni znaczną ilość cząsteczek VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$) i $\alpha 4\beta 7$, które należą do rodziny integrzyn. Ligandami wspomnianych integrzyn są odpowiednio VCAM-1, obecny na komórkach śródbłonka naczyń, oraz MAdCAM-1, umiejscowiony w kępkach Peyera, a także na śródbłonku naczyń błon śluzowych [78]. Istotną rolę w migracji limfocytów T, zarówno naiwnych, jak i efektorowych, odgrywają także należące do rodziny integrzyn cząsteczki LFA-1. Ligandem integrzyn LFA-1 są występujące na powierzchni śródbłonka naczyń cząsteczki ICAM-1 należące do nadrodziny immunoglobulin. Uważa się, że integrzyn LFA-1 oraz VLA-4 odgrywają szczególną rolę w migracji limfocytów T do miejsca toczącej się reakcji zapalnej [78].

W odróżnieniu od limfocytów granulocyty i monocyty nie recyrkulują, natomiast ich wędrówka ma charakter jednokierunkowy, tj. z łożyska naczyniowego do uszkodzonych tkanek lub miejsc objętych zakażeniem. W procesie migracji monocytów i granulocytów, podobnie jak w przypadku limfocytów, istotną rolę odgrywają odpowiednie cząsteczki adhezyjne leukocytów oraz komórek śródbłonka naczyń. Najważniejszą rolę w uporządkowanej wędrówce leukocytów z krwi do tkanek odgrywają cząsteczki s-Le^x (Sialyl Lewis^x), występujące na leukocytach fagocytykujących. Ligandem molekuł s-Le^x (Sialyl Lewis^x) są E-selektyny występujące na powierzchni komórek śródbłonka naczyń. Dodatkowo w procesie migracji leukocytów fagocytykujących istotną rolę odgrywają występujące na ich powierzchni, a wcześniej już wspomniane, cząsteczki LFA-1, dla których ligandem są molekuly ICAM-1. Oprócz cząsteczek adhezyjnych w procesie cyrkulacji leukocytów istotne znaczenie odgrywa także wiele innych czynników, w tym m.in. cytokiny, takie jak np. TNF- α , a także chemokiny.

W licznych badaniach zaobserwowano, że różnego rodzaju urazy mogą prowadzić do zmian w rozmieszczeniu leukocytów. Wykazano w dystrybucji limfocytów, monocytów i granulocytów, będące następstwem oparzeń i zabiegów operacyjnych zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Przyczyny wędrówki komórek układu odpornościowego związanej z przebytym urazem nadal nie są w pełni wyjaśnione, choć wiadomo, że istotną rolę w tym procesie, poza molekulami adhezyjnymi i chemokinami, odgrywają również uwalniane w następstwie stresu glikokortykosteroidy [11,29,31,32,44,56,89,120].

1.5. UDZIAŁ LIMFOCYTÓW T $\gamma\delta$ W OGÓLNOUSTROJOWEJ REAKCJI NA URAZ (OBSERWACJE EKSPERYMENTALNE I WSTĘPNE OBSERWACJE KLINICZNE)

Wyniki badań autorów przeprowadzonych na modelu zwierzęcym wykazały, iż zabieg operacyjny w obrębie jamy brzusznej (częściowa resekcja żołądka) prowadzi do zmian dystry-

bucji komórek układu immunologicznego. Obserwowano wówczas spadek liczby krążących limfocytów T $\alpha\beta$ i T $\gamma\delta$ we krwi obwodowej przy jednoczesnej kolonizacji kępek Peyera i węzłów chłonnych krezkowych. Ponadto wykazano zmiany ekspresji molekuł adhezyjnych na limfocytach T $\alpha\beta$ i T $\gamma\delta$ pod wpływem zabiegu chirurgicznego. Dodatkowo komórki T $\alpha\beta$ i T $\gamma\delta$ izolowane z węzłów krezkowych i kępek Peyera zwierząt operowanych wykazywały aktywność supresyjną [58]. Również obserwacje prowadzone u operowanych pacjentów potwierdzają uprzednio uzyskane wyniki na modelu zwierzęcym. U operowanych pacjentów stwierdzono spadek zawartości procentowej limfocytów T $\alpha\beta$ i T $\gamma\delta$ we krwi obwodowej w trzecim dniu po zabiegu operacyjnym. Spadek ten był tym większy im rozleglejszy był wykonany zabieg operacyjny (cholecystektomia, resekcja żołądka, resekcja odbytnicy) [58]. Nie wiadomo jaka jest przyczyna oraz cel zmian w re-dystrybucji limfocytów obserwowanej po zabiegu operacyjnym. Wyjaśnienie tych obserwacji może pomóc w ustaleniu roli limfocytów T $\gamma\delta$ w organizmie, tym bardziej że u człowieka stanowią one około 20% populacji limfocytów intrapitelialnych (IEL) przewodu pokarmowego.

Wielu autorów uważa, że istotnym antygenem rozpoznawanym przez limfocyty T $\gamma\delta$ są białka szoku termicznego. Ekspresja tych białek na komórkach ustroju wzrasta w wyniku oddziaływania na nie czynników chemicznych, zakaźnych czy też urazów fizycznych. Również po zabiegu operacyjnym dochodzi do zwiększonej ekspresji tych białek w uszkodzonej tkance. Zatem ekspresja białek szoku cieplnego w uszkodzonych tkankach w wyniku zabiegu chirurgicznego może być jednym z czynników odpowiedzialnych za ukierunkowaną wędrówkę limfocytów T $\gamma\delta$ z krwi obwodowej do miejsca urazu, co koreluje ze spadkiem odsetka tej populacji limfocytów we krwi. Z wielu badań wiadomo, że limfocyty T $\gamma\delta$ pełnią m.in. funkcję immunoregulacyjną (supresyjną oraz kontrastupresyjną) [116]. Nasze ostatnie badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że zabieg gastrektomii prowadzi do pojawienia się w węzłach chłonnych krezkowych limfocytów T $\gamma\delta$ zdolnych do hamowania odpowiedzi komórkowej *in vitro* za pośrednictwem wydzielanego TGF- β (Szczepanik i wsp. praca wysłana do druku).

Zabieg operacyjny może wywołać uszkodzenie wielu komórek, co z kolei może prowadzić do ujawnienia antygenów, które w warunkach fizjologicznych nie są dostępne dla komórek układu immunologicznego. Uzyskane przez nas wyniki badań wskazują, iż limfocyty T $\gamma\delta$ o aktywności supresyjnej migrują z krwi obwodowej do uszkodzonej tkanki w celu hamowania ewentualnej odpowiedzi na własne antygeny ustroju, zabezpieczając tym samym przed rozwojem chorób autoimmunizacyjnych. Ponadto badania ostatnich lat dowodzą, iż komórki T $\gamma\delta$ mają zdolność do wytwarzania chemokin będących substancjami odpowiedzialnymi za migrację wielu komórek układu odpornościowego.

Jak już wspomniano wcześniej, oprócz spadku odsetka komórek T $\gamma\delta$ we krwi obwodowej osób operowanych, obserwowano również nieznaczne, lecz statystycznie znaczne, obniżenie liczby limfocytów T $\alpha\beta$. Obserwowany spadek odsetka komórek T $\alpha\beta$ we krwi obwodowej może być, podobnie jak w przypadku limfocytów T $\gamma\delta$, spowodowany ich wędrówką do narządów chłonnych znajdujących się w sąsiedztwie operowanego narządu.

Antygenowo swoiste limfocyty $T\alpha\beta$ mające znacznie bogatszy repertuar receptorów antygenowych aniżeli limfocyty $T\gamma\delta$, przyciągnięte do narządów chłonnych sąsiadujących z operowanym organem mogą pełnić istotną funkcję w eliminacji zakażeń pooperacyjnych. Co więcej limfocyty $T\gamma\delta$ mogą także wpływać na mechanizmy regeneracji uszkodzonych tkanek przez uwalnianie czynnika wzrostu FGF (fibroblast growth factor).

PIŚMIENICTWO

- [1] Adams D.H., Nash G.B.: Disturbance of leucocyte circulation and adhesion to the endothelium as factors in circulatory pathology. *Br. J. Anaesth.*, 1996; 77: 17–31
- [2] Allen J.E., Maizels R.M.: Th1-Th2: reliable paradigm or dangerous dogma? *Immunol. Today*, 1997; 18: 387–392
- [3] Allendorf J.D., Bessler M., Whelan R.L., Trokel M., Laird D.A., Terry M.B., Treat M.R.: Better preservation of immune function after laparoscopic-assisted vs. open bowel resection in a murine model. *Dis. Colon. Rectum*, 1996; 39: S67–S72
- [4] Allendorf J.D., Bessler M., Whelan R.L., Trokel M., Laird D.A., Terry M.B., Treat M.R.: Postoperative immune function varies inversely with the degree of surgical trauma in a murine model. *Surg. Endosc.*, 1997; 11: 427–430
- [5] Allison J.P., Havran W.L.: The immunobiology of T cells with invariant gamma delta antigen receptors. *Annu. Rev. Immunol.*, 1991; 9: 679–705
- [6] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.*, 1992; 20: 864–874
- [7] Anand K.J.: The stress response to surgical trauma: from physiological basis to therapeutic implications. *Prog. Food. Nutr. Sci.*, 1986; 10: 67–132
- [8] Appasamy P.M., Kenniston T.W. Jr, Weng Y., Holt E.C., Kost J., Chambers W.H.: Interleukin 7-induced expression of specific T cell receptor gamma variable region genes in murine fetal liver cultures. *J. Exp. Med.*, 1993; 178: 2201–2206
- [9] Askenase P.W., Szczepanik M., Ptak M., Paliwal V., Ptak W.: Gamma delta T cells in normal spleen assist immunized alpha beta T cells in the adoptive cell transfer of contact sensitivity. Effect of Bordetella pertussis, cyclophosphamide, and antibodies to determinants on suppressor cells. *J. Immunol.*, 1995; 154: 3644–3653
- [10] Ayala A., Ertel W., Chaudry I.H.: Trauma-induced suppression of antigen presentation and expression of major histocompatibility class II antigen complex in leukocytes. *Shock*, 1996; 5: 79–90
- [11] Bauer M.E., Perks P., Lightman S.L., Shanks N.: Are adhesion molecules involved in stress-induced changes in lymphocyte distribution? *Life Sci.*, 2001; 69: 1167–1179
- [12] Beal A.L., Cerra F.B.: Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA*, 1994; 271: 226–233
- [13] Besedovsky H.O., del Rey A.: Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr. Rev.*, 1996; 17: 64–102
- [14] Black P.H.: Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav. Immun.*, 2002; 16: 622–653
- [15] Boismenu R., Feng L., Xia Y.Y., Chang J.C., Havran W.L.: Chemokine expression by intraepithelial gamma delta T cells. Implications for the recruitment of inflammatory cells to damaged epithelia. *J. Immunol.*, 1996; 157: 985–992
- [16] Bone R.C.: The pathogenesis of sepsis. *Ann. Intern. Med.*, 1991; 115: 457–469
- [17] Bone R.C.: Why sepsis trials fail. *JAMA*, 1996; 276: 565–566
- [18] Bone R.C.: Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann. Intern. Med.*, 1996; 125: 680–687
- [19] Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A.: Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*, 1997; 112: 235–243
- [20] Brune I.B., Wilke W., Hensler T., Holzmann B., Siewert J.R.: Downregulation of T helper type 1 immune response and altered proinflammatory and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery. *Am. J. Surg.*, 1999; 177: 55–60
- [21] Calandra T., Echtenacher B., Roy D.L., Pugin J., Metz C.N., Hultner L., Heumann D., Mannel D., Bucala R., Glauser M.P.: Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nat. Med.*, 2000; 6: 164–170
- [22] Chrousos G.P.: Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998; 851: 311–335
- [23] Cohen J.: The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 2002; 420: 885–891
- [24] D'Andrea A., Aste-Amezaga M., Valiante N.M., Ma X., Kubin M., Trinchieri G.: Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon gamma-production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells. *J. Exp. Med.*, 1993; 178: 1041–1048
- [25] Davies M.G., Hagen P.O.: Systemic inflammatory response syndrome. *Br. J. Surg.*, 1997; 84: 920–935
- [26] Decker D., Schondorf M., Bidlingmaier F., Hirner A., von Ruecker A.A.: Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. *Surgery*, 1996; 119: 316–325
- [27] Dehne M.G., Sablotzki A., Hoffmann A., Muhling J., Dietrich F.E., Hempelmann G.: Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns*, 2002; 28: 535–542
- [28] Desborough J.P.: The stress response to trauma and surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2000; 85: 109–117
- [29] Dhabhar F.S.: Stress-induced enhancement of cell-mediated immunity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998; 840: 359–372
- [30] Dhabhar F.S., McEwen B.S.: Stress-induced enhancement of antigen-specific cell-mediated immunity. *J. Immunol.*, 1996; 156: 2608–2615
- [31] Dhabhar F.S., Miller A.H., McEwen B.S., Spencer R.L.: Effects of stress on immune cell distribution. Dynamics and hormonal mechanisms. *J. Immunol.*, 1995; 154: 5511–5527
- [32] Dhabhar F.S., Miller A.H., Stein M., McEwen B.S., Spencer R.L.: Diurnal and acute stress-induced changes in distribution of peripheral blood leukocyte subpopulations. *Brain Behav. Immun.*, 1994; 8: 66–79
- [33] Dinarello C.A.: Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest*, 1997; 112: 321S–329S
- [34] Dinarello C.A.: Proinflammatory cytokines. *Chest*, 2000; 118: 503–508
- [35] Dinarello C.A., Wolff S.M.: The role of interleukin-1 in disease. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 328: 106–113
- [36] Egan P.J., Carding S.R.: Downmodulation of the inflammatory response to bacterial infection by gammadelta T cells cytotoxic for activated macrophages. *J. Exp. Med.*, 2000; 191: 2145–2158
- [37] Elenkov I.J., Chrousos G.P.: Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2002; 966: 290–303
- [38] Elenkov I.J., Chrousos G.P.: Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol. Metab.*, 1999; 10: 359–368

- [39] Elenkov I.J., Chrousos G.P.: Stress, cytokine patterns and susceptibility to disease. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 13: 583–595
- [40] Elenkov I.J., Webster E., Papanicolaou D.A., Fleisher T.A., Chrousos G.P., Wilder R.L.: Histamine potently suppresses human IL-12 and stimulates IL-10 production via H2 receptors. *J. Immunol.*, 1998; 161: 2586–2593
- [41] Elenkov I.J., Wilder R.L., Chrousos G.P., Vizi E.S.: The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol. Rev.*, 2000; 52: 595–638
- [42] Esposito S.: Immune system and surgical site infection. *J. Chemother.*, 2001; 13 Spec No 1: 12–16
- [43] Faist E., Baue A.E., Dittmer H., Heberer G.: Multiple organ failure in polytrauma patients. *J. Trauma*, 1983; 23: 775–787
- [44] Fassbender K., Kaptur S., Becker P., Groschl J., Hennerici M.: Adhesion molecules in tissue injury: kinetics of expression and shedding and association with cytokine release in humans. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1998; 89: 54–60
- [45] Ferrick D.A., Schrenzel M.D., Mulvania T., Hsieh B., Ferlin W.G., Lepper H.: Differential production of interferon-gamma and interleukin-4 in response to Th1- and Th2-stimulating pathogens by gamma delta T cells *in vivo*. *Nature*, 1995; 373: 255–257
- [46] Fiorentino D.F., Zlotnik A., Vieira P., Mosmann T.R., Howard M., Moore K.W., O'Garra A.: IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J. Immunol.*, 1991; 146: 3444–3451
- [47] Fong T.A., Mosmann T.R.: Alloreactive murine CD8+ T cell clones secrete the Th1 pattern of cytokines. *J. Immunol.*, 1990; 144: 1744–1752
- [48] Fu Y.X., Roark C.E., Kelly K., Drevets D., Campbell P., O'Brien R., Born W.: Immune protection and control of inflammatory tissue necrosis by gamma delta T cells. *J. Immunol.*, 1994; 153: 3101–3115
- [49] Gadd M.A., Hansbrough J.F.: The effect of injury on murine neutrophil oxidative metabolism. W: *Immune Consequences of Trauma, Shock and sepsis*, red.: E. Faist, J. Ninnemann, D. Green, Springer-Verlag, Berlin/New York 1989: 185–189
- [50] Galley H.F., Webster N.R.: The immuno-inflammatory cascade. *Br. J. Anaesth.*, 1996; 77: 11–16
- [51] Gelfand J.A., Donelan M., Burke J.F.: Preferential activation and depletion of the alternative complement pathway by burn injury. *Ann. Surg.*, 1983; 198: 58–62
- [52] Gemmel C.G., Gardner J., Wilson Y., Burns H.G.: Opsonophagocytosis in patients undergoing abdominal surgery. W: *Immune Consequences of Trauma, Shock and sepsis*, red.: E. Faist, J. Ninnemann, D. Green, Springer-Verlag, Berlin/New York 1989: 191–194
- [53] Gennari R., Dominioni L., Imperatori A., Bianchi V., Maroni P., Dionigi R.: Alterations in lymphocyte subsets as prognosticators of postoperative infections. *Eur. J. Surg.*, 1995; 161: 493–499
- [54] Girardi M., Lewis J., Glusac E., Filler R.B., Geng L., Hayday A.C., Tigelaar R.E.: Resident skin-specific gammadelta T cells provide local, nonredundant regulation of cutaneous inflammation. *J. Exp. Med.*, 2002; 195: 855–867
- [55] Girardi M., Oppenheim D.E., Steele C.R., Lewis J.M., Glusac E., Filler R., Hobby P., Sutton B., Tigelaar R.E., Hayday A.C.: Regulation of cutaneous malignancy by gammadelta T cells. *Science*, 2001; 294: 605–609
- [56] Goebel M.U., Mills P.J.: Acute psychological stress and exercise and changes in peripheral leukocyte adhesion molecule expression and density. *Psychosom. Med.*, 2000; 62: 664–670
- [57] Goldman J.P., Spencer D.M., Raulet D.H.: Ordered rearrangement of variable region genes of the T cell receptor gamma locus correlates with transcription of the unrearranged genes. *J. Exp. Med.*, 1993; 177: 729–739
- [58] Gryglewski A., Marcinkiewicz J., Popiela T., Ptak W.: Effect of surgical trauma (gastrectomy) on cell-mediated and humoral responses in mice. *Clin. Exp. Immunol.*, 1985; 59: 50–54
- [59] Havran W.L., Chien Y.H., Allison J.P.: Recognition of self antigens by skin-derived T cells with invariant gamma delta antigen receptors. *Science*, 1991; 252: 1430–1432
- [60] Hayday A., Tigelaar R.: Immunoregulation in the tissues by gamma-delta T cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003; 3: 233–242
- [61] Hayday A.C.: $\gamma\delta$ cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection. *Annu. Rev. Immunol.*, 2000; 18: 975–1026
- [62] Hayday A.C., Roberts S., Ramsburg E.: Gamma delta cells and the regulation of mucosal immune responses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000; 162: S161–S163
- [63] Heyborne K., Fu Y.X., Kalataradi H., Reardon C., Roark C., Eyster C., Vollmer M., Born W., O'Brien R.: Evidence that murine V gamma 5 and V gamma 6 gamma delta-TCR+ lymphocytes are derived from a common distinct lineage. *J. Immunol.*, 1993; 151: 4523–4527
- [64] Hill A.G., Hill G.L.: Metabolic response to severe injury. *Br. J. Surg.*, 1998; 85: 884–890
- [65] Hill A.G., Siegel J., Rounds J., Wilmore D.W.: Metabolic responses to interleukin-1: centrally and peripherally mediated. *Ann. Surg.*, 1997; 225: 246–251
- [66] Hisano S., Sakamoto K., Ishiko T., Kamohara H., Ogawa M.: IL-6 and soluble IL-6 receptor levels change differently after surgery both in the blood and in the operative field. *Cytokine*, 1997; 9: 447–452
- [67] Hsieh B., Schrenzel M.D., Mulvania T., Lepper H.D., DiMolfetto-Landon L., Ferrick D.A.: *In vivo* cytokine production in murine listeriosis. Evidence for immunoregulation by gamma delta+ T cells. *J. Immunol.*, 1996; 156: 232–237
- [68] Huber H., Descosy P., van Brandwijk R., Knop J.: Activation of murine epidermal TCR-gamma delta+ T cells by keratinocytes treated with contact sensitizers. *J. Immunol.*, 1995; 155: 2888–2894
- [69] Jameson J., Ugarte K., Chen N., Yachi P., Fuchs C., Boismenu R., Havran W.L.: A role for skin gammadelta T cells in wound repair. *Science*, 2002; 296: 747–749
- [70] Kavanagh E.G., Kelly J.L., Lyons A., Soberg C.C., Mannick J.A., Lederer J.A.: Burn injury primes naive CD4+ T cells for an augmented T-helper 1 response. *Surgery*, 1998; 124: 269–276
- [71] Kehlet H.: Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br. J. Anaesth.*, 1997; 78: 606–617
- [72] Kell M.R., Kavanaugh E.G., Goebel A., Soberg C.C., Lederer J.A.: Injury primes the immune system for an enhanced and lethal T-cell response against bacterial superantigen. *Shock*, 1999; 12: 139–144
- [73] Kelly J.L., Lyons A., Soberg C.C., Mannick J.A., Lederer J.A.: Anti-interleukin-10 antibody restores burn-induced defects in T-cell function. *Surgery*, 1997; 122: 146–152
- [74] Klava A., Windsor A.C., Farmery S.M., Woodhouse L.F., Reynolds J.V., Ramsden C.W., Boylston A.W., Guillou P.J.: Interleukin-10. A role in the development of postoperative immunosuppression. *Arch. Surg.*, 1997; 132: 425–429
- [75] Kox W.J., Bone R.C., Krausch D., Docke W.D., Kox S.N., Wauer H., Egerer K., Querner S., Asadullah K., von Baehr R., Volk H.D.: Interferon gamma-1b in the treatment of compensatory anti-inflammatory response syndrome. A new approach: proof of principle. *Arch. Intern. Med.*, 1997; 157: 389–393
- [76] Krangel M.S., Yssel H., Brocklehurst C., Spits H.: A distinct wave of human T cell receptor gamma/delta lymphocytes in the early fetal thymus: evidence for controlled gene rearrangement and cytokine production. *J. Exp. Med.*, 1990; 172: 847–859
- [77] Kronenberg M.: Antigens recognized by gamma delta T cells. *Curr. Opin. Immunol.*, 1994; 6: 64–71
- [78] Kulidjian A.A., Inman R., Issekutz T.B.: Rodent models of lymphocyte migration. *Semin. Immunol.*, 1999; 11: 85–93
- [79] Ladel C.H., Blum C., Kaufmann S.H.: Control of natural killer cell-mediated innate resistance against the intracellular pathogen *Listeria monocytogenes* by gamma/delta T lymphocytes. *Infect. Immun.*, 1996; 64: 1744–1749
- [80] Lauzurica P., Krangel M.S.: Enhancer-dependent and -independent steps in the rearrangement of a human T cell receptor delta transgene. *J. Exp. Med.*, 1994; 179: 43–55
- [81] Lennard T.W., Shenton B.K., Borzotta A., Donnelly P.K., White M., Gerrie L.M., Proud G., Taylor R.M.: The influence of surgical operations on components of the human immune system. *Br. J. Surg.*, 1985; 72: 771–776
- [82] Levy J.H., Tanaka K.A.: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 2003; 75: S715–S720
- [83] Lin E., Calvano S.E., Lowry S.F.: Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*, 2000; 127: 117–126
- [84] Loegering D.J.: Humoral factor depletion and reticuloendothelial depression during hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.*, 1977; 232: H283–H287
- [85] Lyons A., Goebel A., Mannick J.A., Lederer J.A.: Protective effects of early interleukin 10 antagonism on injury-induced immune dysfunction. *Arch. Surg.*, 1999; 134: 1317–1323
- [86] Mannick J.A., Rodrick M.L., Lederer J.A.: The immunologic response to injury. *J. Am. Coll. Surg.*, 2001; 193: 237–244

- [87] Markewitz A., Faist E., Lang S., Hultner L., Weinhold C., Reichart B.: An imbalance in T-helper cell subsets alters immune response after cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1996; 10: 61–67
- [88] Markewitz A., Lante W., Franke A., Marohl K., Kuhlmann W.D., Weinhold C.: Alterations of cell-mediated immunity following cardiac operations: clinical implications and open questions. *Shock*, 2001; 16: 10–15
- [89] Miller A.H., Spencer R.L., Hassett J., Kim C., Rhee R., Ciurea D., Dhabhar F., McEwen B., Stein M.: Effects of selective type I and II adrenal steroid agonists on immune cell distribution. *Endocrinology*, 1994; 135: 1934–1944
- [90] Moore F.D. Jr., Davis C., Rodrick M., Mannick J.A., Fearon D.T.: Neutrophil activation in thermal injury as assessed by increased expression of complement receptors. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 314: 948–953
- [91] Mosmann T.R., Sad S.: The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol. Today*, 1996; 17: 138–146
- [92] Mulligan M.S., Smith C.W., Anderson D.C., Todd R.F. III, Miyasaka M., Tamatani T., Issekutz T.B., Ward P.A.: Role of leukocyte adhesion molecules in complement-induced lung injury. *J. Immunol.*, 1993; 150: 2401–2406
- [93] Nakajima H., Tomiyama H., Takiguchi M.: Inhibition of gamma delta T cell recognition by receptors for MHC class I molecules. *J. Immunol.*, 1995; 155: 4139–4142
- [94] Odyniec A., Szczepanik M., Mycko M.P., Stasiolek M., Raine C.S., Selmaj K.W.: Gammadelta T cells enhance the expression of experimental autoimmune encephalomyelitis by promoting antigen presentation and IL-12 production. *J. Immunol.*, 2004; 173: 682–694
- [95] Ogawa K., Hirai M., Katsube T., Murayama M., Hamaguchi K., Shimakawa T., Naritake Y., Hosokawa T., Kajiwara T.: Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery*. 2000; 127: 329–336, 613
- [96] O'Sullivan S.T., Lederer J.A., Horgan A.F., Chin D.H., Mannick J.A., Rodrick M.L.: Major injury leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection. *Ann. Surg.*, 1995; 222: 482–490
- [97] Phipps R.P., Stein S.H., Roper R.L.: A new view of prostaglandin E regulation of the immune response *Immunol. Today*, 1991; 12: 349–352
- [98] Pollock R.E., Babcock G.F., Romsdahl M.M., Nishioka K.: Surgical stress-mediated suppression of murine natural killer cell cytotoxicity. *Cancer Res.*, 1984; 44: 3888–3891
- [99] Ponomarev E.D., Novikova M., Yassai M., Szczepanik M., Gorski J., Dittel B.N.: Gamma delta T cell regulation of IFN-gamma production by central nervous system-infiltrating encephalitogenic T cells: correlation with recovery from experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.*, 2004; 173: 1587–1595
- [100] Ptak W., Szczepanik M., Ramabhadran R., Askenase P.W.: Immune or normal gamma delta T cells that assist alpha beta T cells in elicitation of contact sensitivity preferentially use V gamma 5 and V delta 4 variable region gene segments. *J. Immunol.*, 1996; 156: 976–986
- [101] Riedemann N.C., Guo R.F., Ward P.A.: Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nat. Med.*, 2003; 9: 517–524
- [102] Rook G.A.: Glucocorticoids and immune function. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 13: 567–581
- [103] Roumen R.M., Hendriks T., van der Ven-Jongekrijg J., Nieuwenhuijzen G.A., Sauerwein R.W., van der Meer J.W., Goris R.J.: Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Ann. Surg.*, 1993; 218: 769–776
- [104] Roumen R.M., Redl H., Schlag G., Zilow G., Sandtner W., Koller W., Hendriks T., Goris R.J.: Inflammatory mediators in relation to the development of multiple organ failure in patients after severe blunt trauma. *Crit. Care Med.*, 1995; 23: 474–480
- [105] Sad S., Marcotte R., Mosmann T.R.: Cytokine-induced differentiation of precursor mouse CD8+ T cells into cytotoxic CD8+ T cells secreting Th1 or Th2 cytokines. *Immunity*, 1995; 2: 271–279
- [106] Sietses C., Beelen R.H., Meijer S., Cuesta M.A.: Immunological consequences of laparoscopic surgery, speculations on the cause and clinical implications. *Langenbecks Arch. Surg.*, 1999; 384: 250–258
- [107] Sim G.K.: Intraepithelial lymphocytes and the immune system. *Adv. Immunol.*, 1995; 58: 297–343
- [108] Slade M.S., Simmons R.L., Yunis E., Greenberg L.J.: Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery*, 1975; 78: 363–372
- [109] Springer T.A.: Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell*, 1994; 76: 301–314
- [110] Svoboda P., Kantorova I., Ochmann J.: Dynamics of interleukin 1, 2, and 6 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients. *J. Trauma*, 1994; 36: 336–340
- [111] Szczepanik M.: Negative regulation of contact sensitivity reaction by T $\gamma\delta$ cells. *Folia Medica Cracoviensia*, 1998; 39: 1–33
- [112] Szczepanik M., Anderson L.R., Ushio H., Ptak W., Owen M.J., Hayday A.C., Askenase P.W.: Gamma delta T cells from tolerized alpha beta T cell receptor (TCR)-deficient mice inhibit contact sensitivity-effector T cells *in vivo*, and their interferon-gamma production *in vitro*. *J. Exp. Med.*, 1996; 184: 2129–2139
- [113] Szczepanik M., Anderson L.R., Ushio H., Ptak W., Owen M.J., Hayday A.C., Askenase P.W.: Gamma/delta T cells from tolerized alpha/beta-TCR-deficient mice antigen specifically inhibit contact sensitivity *in vivo* and IFN-gamma production *in vitro*. *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, 1997; 113: 373–375
- [114] Szczepanik M., Askenase P.W.: IL-12 reverses established tolerance mediated by TCR $\alpha\beta$ but not by TCR $\gamma\delta$ suppressor T cells. *Immunol. Invest.*, 2000; 29: 243–256
- [115] Szczepanik M., Lewis J., Geba G.P., Ptak W., Askenase P.W.: Positive regulatory gamma delta T cells in contact sensitivity: augmented responses by *in vivo* treatment with anti-gamma delta monoclonal antibody, or anti-V gamma 5 or V delta 4. *Immunol. Invest.*, 1998; 27: 1–15
- [116] Szczepanik M., Nowak B., Askenase P.W., Ptak W.: Cross-talk between gammadelta T lymphocytes and immune cells in humoral response. *Immunology*, 1998; 95: 612–617
- [117] Szczepanik M., Ptak W., Askenase P.W.: Role of interleukin-4 in down-regulation of contact sensitivity by gammadelta T cells from tolerized T-cell receptor alpha-/- mice. *Immunology*, 1999; 98: 63–70
- [118] Tanaka Y., Morita C.T., Tanaka Y., Nieves E., Brenner M.B., Bloom B.R.: Natural and synthetic non-peptide antigens recognized by human gamma delta T cells. *Nature*, 1995; 375: 155–158
- [119] Tanaka Y., Sano S., Nieves E., De Libero G., Rosa D., Modlin R.L., Brenner M.B., Bloom B.R., Morita C.T.: Nonpeptide ligands for human gamma delta T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994; 91: 8175–8179
- [120] Tarcic N., Levitan G., Ben-Yosef D., Prous D., Ovadia H., Weiss D.W.: Restraint stress-induced changes in lymphocyte subsets and the expression of adhesion molecules. *Neuroimmunomodulation*, 1995; 2: 249–257
- [121] Trinchieri G.: Interleukin-12 and its role in the generation of TH1 cells. *Immunol. Today*, 1993; 14: 335–338
- [122] Van der Poll T., Lowry S.F.: Epinephrine inhibits endotoxin-induced IL-1 beta production: roles of tumor necrosis factor-alpha and IL-10. *Am. J. Physiol.*, 1997; 273: R1885–R1890
- [123] van der Pouw Kraan T.C., Boeije L.C., Smeenk R.J., Wijdenes J., Aarden L.A.: Prostaglandin-E2 is a potent inhibitor of human interleukin 12 production. *J. Exp. Med.*, 1995; 181: 775–779
- [124] Vermees I., Beishuizen A.: The hypothalamic-pituitary-adrenal response to critical illness. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 15: 495–511
- [125] Walley K.R., Lukacs N.W., Standiford T.J., Strieter R.M., Kunkel S.L.: Balance of inflammatory cytokines related to severity and mortality of murine sepsis. *Infect. Immun.*, 1996; 64: 4733–4738
- [126] Whelan R.L., Franklin M., Holubar S.D., Donahue J., Fowler R., Munger C., Doorman J., Balli J.E., Glass J., Gonzalez J.J., Bessler M., Xie H., Treat M.: Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans. *Surg. Endosc.*, 2003; 17: 972–978
- [127] Wissink S., van Heerde E.C., van der Burg B., van der Saag P.T.: A dual mechanism mediates repression of NF-kappaB activity by glucocorticoids. *Mol. Endocrinol.*, 1998; 12: 355–363
- [128] Workalemahu G., Foerster M., Kroegel C., Braun R.K.: Human gamma delta-T lymphocytes express and synthesize connective tissue growth factor: effect of IL-15 and TGF-beta 1 and comparison with alpha beta-T lymphocytes. *J. Immunol.*, 2003; 170: 153–157
- [129] Wu C.Y., Wang K., McDyer J.F., Seder R.A.: Prostaglandin E2 and dexamethasone inhibit IL-12 receptor expression and IL-12 responsiveness. *J. Immunol.*, 1998; 161: 2723–2730
- [130] Zedler S., Bone R.C., Baue A.E., von Donnersmarck G.H., Faist E.: T-cell reactivity and its predictive role in immunosuppression after burns. *Crit. Care Med.*, 1999; 27: 66–72
- [131] Zedler S., Faist E., Ostermeier B., von Donnersmarck G. H., Schildberg F.W.: Postburn constitutional changes in T-cell reactivity occur in CD8+ rather than in CD4+ cells. *J. Trauma*, 1997; 42: 872–880